

Erythromycin 無効の慢性下気道感染症に対する clarithromycin 長期化学療法 of 検討

三笠 桂一・澤木 政好・喜多 英二¹⁾・古西 満
前田 光一・浜田 薫・竹内 章治・坂本 正洋
辻本 正之・国松 幹和・榎葉 周三¹⁾・成田 亘啓
奈良県立医科大学第二内科*, ¹⁾同 細菌学教室

(平成5年10月6日受付・平成6年1月7日受理)

我々は慢性下気道感染症に対して erythromycin (EM) 長期化学療法が有効であることを報告してきた。本治療の有効率は約80%で約20%の症例では臨床症状や動脈血液ガス分析値の改善が認められず、また、 β -ラクタム剤やニューキノロン系薬剤も無効で Quality of life (QOL) の面からも十分な改善が得られない。今回、我々は EM 非有効の慢性下気道感染症に対する clarithromycin (CAM) 長期化学療法の有用性を検討したので報告する。対象は EM 長期化学療法で非有効の慢性下気道感染症 10 例。疾患はびまん性汎細気管支炎 5 例、気管支拡張症 4 例、慢性気管支炎 1 例。性別は男性 2 例、女性 8 例、年齢は 30~76 歳。感染菌は *Pseudomonas aeruginosa* 8 例、*Haemophilus influenzae* 2 例、EM 投与量は 200~1,200 mg/日、投与期間は 24~108 か月であった。方法は CAM を 200~400 mg/日を 13~23 か月投与し、その臨床効果を検討した。結果は、1) 10 例中 7 例に PaO₂・喀痰量の改善と QOL の改善が認められた。2) EM から CAM に変更後、他の抗菌薬の使用回数が減少した。3) EM・CAM 無効の症例から分離した *P. aeruginosa* の産生する elastase に対して CAM は低濃度では十分抑制できなかった。以上から EM 非有効の慢性下気道感染症に対する CAM 長期治療の有用性が示唆された。

Key words: 慢性下気道感染症, 長期化学療法, clarithromycin, EM 非有効例

慢性下気道感染症の治療において erythromycin (EM) 長期化学療法はほぼ確立されたといえる¹⁻⁶⁾。しかし、なかには EM 長期化学療法が有効でない症例も経験する。我々は EM 長期化学療法の無効症例に clarithromycin (CAM) が有効であることをすでに報告した⁷⁾。今回は EM 非有効の慢性下気道感染症に対する CAM 長期化学療法の有用性についてさらに臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法 (Table 1)

対象は我々が用いている response score¹⁾ から判定して EM 長期化学療法が非有効の慢性下気道感染症症例 10 例である。年齢は 30~76 歳、性別は男性 2 例、女性 8 例である。疾患はびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) 5 例、気管支拡張症 (bronchiectasis, BE) 4 例、慢性気管支炎 (chronic bronchitis, CB) 1 例である。基礎疾患・合併症は全

例に認められた。感染菌は *Pseudomonas aeruginosa* 8 例、*Haemophilus influenzae* 2 例である。EM 投与中にもかかわらず全例に低酸素血症と膿性痰が認められる。EM の投与量は 200~1,200 mg/日で投与期間は 24~108 か月であった。

方法は、CAM を 1 回 200 mg を 1 日 1 回または 2 回食後経口投与し、その有用性などについて検討した。投与期間は最終観察時 (1993 年 5 月末) において 13~23 か月であった。また、CAM 無効例については若干の基礎的検討も加えた。

II. 成績

1) 臨床効果

EM 投与時と CAM 投与時の動脈血液ガス分析値は、EM 投与時が 64.8 ± 7.5 Torr に対して CAM 投与時が 74.2 ± 12.8 Torr と有意に改善していた ($P < 0.05$) (Fig. 1)。喀痰量は EM 投与時に比較して

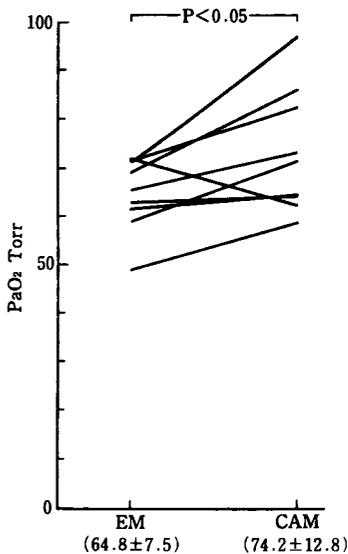
* 奈良県橿原市四条町 840

Table 1. Long-term chemotherapy cases using clarithromycin

Case	Age/Sex	Disease	Underlying diseases or complications	Causative organism	PaO ₂ (Torr)	Sputum volume (ml/day)	EM		CAM	
							dose (mg/day)	duration (months)	dose (mg/day)	duration (months)
1	73/F	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	49.3	120	1,200	81	400	23
2	75/F	DPB	chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	65.5	50	1,200	70	400	15
3	66/F	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	61.8	20	600	102	400	18
4	76/F	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	69.0	50	600	108	400	14
5	67/M	DPB	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	63.0	30	800	84	400	13
6	32/M	BE	chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	72.2	80	600	36	400	16
7	30/F	BE	Kartagener syn	<i>P. aeruginosa</i>	59.3	1,000	200	24	400	19
8	62/F	BE	chronic sinusitis, PBC ¹⁾ Sjögren syn, interstitial pneumonitis	<i>P. aeruginosa</i>	71.5	60	400	61	200	18
9	35/F	BE	chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	71.7	60	600	53	400	19
10	53/F	CB	SLE ²⁾ DM ³⁾ hypertention	<i>P. aeruginosa</i>	67.0 (O ₂ 1.5l) inhalation	40	600	77	400	21

¹⁾ primary biliary cirrhosis, ²⁾ systemic lupus erythematosus, ³⁾ diabetes mellitus

EM: erythromycin, CAM: clarithromycin



EM: erythromycin, CAM: clarithromycin

Fig. 1. Change in PaO₂ after changing from erythromycin to clarithromycin.

CAM 投与時は 8 例で減少を示した。喀痰の性状で変化を認めたのは 8 例で、その内容は喀痰がきれいやすくなった 3 例、膿性が改善した 5 例であった (Table 2)。

EM から CAM 変更前と変更後のそれぞれ 6 か月間の他の抗菌薬の使用回数について検討した。EM 投与中は病状が不安定なため 9 例に各種抗菌薬を投与したが、CAM 変更後は他の抗菌薬を使用したのは 3 例に減少し、しかも 2 例では投与回数が減少した (Table 3)。また Quality of life (以下 QOL) の面からみると CAM に変更後の日常生活の変化では入院患者では 1 例が退院可能となり、外来患者では外出機会の増加や生活範囲の拡大が 7 例に認められた。しかし、3 例では変化なくうち入院中の 1 例では退院できなかった。

以上から、EM 長期治療が非有効の慢性下気道感染症に対して CAM 長期治療は PaO₂、喀痰量、QOL などの面から 10 例中 7 例が有効と判定した (Table 4)。

2) 安全性

CAM 長期投与による副作用や臨床検査値異常は認めなかった。

3) CAM 無効例の検討

CAM が無効であった 3 例 (症例 5, 6, 10) につ

Table 2. Change in volume and quality of sputum after changing from erythromycin to clarithromycin

	Sputum volume (ml/day)		Quality of sputum
	EM	CAM	
1	120	70	softly
2	50	10>	PM→M
3	20	10>	PM→M
4	50	20	P→PM
5	30	30	no change
6	80	60	softly
7	1,000	100	P→PM
8	60	40	P→PM
9	60	10	softly
10	40	40	no change

P: purulent PM: purulent mucous M: mucous
EM: erythromycin, CAM: clarithromycin

Table 3. Number of times using other antibiotics for 6 months before and after changing from erythromycin to clarithromycin

Case	EM	CAM
1	6	0
2	2	0
3	3	0
4	3	0
5	1	0
6	0	2
7	long-term administration of NFLX	0
8	3	1
9	3	1
10	long-term administration of CPFx and antibiotics injection	0

EM: erythromycin, CAM: clarithromycin,
NFLX: norfloxacin, CPFx: ciprofloxacin

いて、検討を行った。

(1) 体内動態

CAM 長期治療中の症例 10 につき CAM の各種体液中濃度を測定した。CAM 投与後 2 時間の血清中濃度は 4.94 $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度 2.24 $\mu\text{g/ml}$ 、気管支鏡下採取気道分泌中濃度 3.12 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 5)。なお測定は Bioassay 法で行った。

(2) 細菌学的検討

症例 6 から分離した *H. influenzae* に対する各種抗菌薬の MIC を測定した。CAM は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の抗菌薬に対する MIC は EM 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、RXM 25 $\mu\text{g/ml}$ 、AMPC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ 0.10

Table 4. Change in QOL after switching from erythromycin to clarithromycin (CAM) and efficacy of CAM

Case	QOL		Efficacy
	EM	CAM	
1	in	out increased number of times going out easier working	+
2	out	out enlargement of sphere of life	+
3	out	out increased number of times going out easier working	+
4	out	out increased number of times going out	+
5	out	out (no change)	-
6	out	out (no change)	-
7	out	out decreased number of episodes of fever enlargement of sphere of life	+
8	out	out enlargement of sphere of life	+
9	out	out enlargement of sphere of life	+
10	in	in (no change)	-

in: inpatient, out: outpatient

EM: erythromycin, CAM: clarithromycin

Table 5. Concentration of clarithromycin (CAM) in serum and sputum during long-term chemotherapy using CAM (case 10: CAM non-effective case)

	before ($\mu\text{g/ml}$)	2 hours after administration ($\mu\text{g/ml}$)
Serum level	N.T.	4.94
Sputum level	1.62	2.24
Bronchial secretion level aspirated by bronchoscopy	N.T.	3.12

N.T.: not tested

Table 6. Antibacterial activity of clarithromycin (CAM) against *Haemophilus influenzae* isolated from case 6 (case 6: CAM non-effective case)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Clarithromycin	6.25
Erythromycin	6.25
Roxithromycin	25
Ampicillin	0.39
Ceftazidime	0.10
Ofloxacin	0.20

(inoculum size: 10^8 CFU/ml)

$\mu\text{g/ml}$, OFLX $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 6)。なお MIC の測定は日本化学療法学会の基準に準じて接種菌量 10^8 CFU/ml で寒天平板希釈法にて行った。

次に症例 5 から分離した *P. aeruginosa* の産生する elastase に対する EM と CAM との抑制効果を検討した。EM 有効例から分離した *P. aeruginosa* は EM $0.2\sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ の低濃度で elastase の産生をもっとも強く抑制したが EM 無効・CAM 無効例 (症例 5) から分離した *P. aeruginosa* の elastase は CAM の低濃度では十分に抑制されず $5 \mu\text{g/ml}$ を要した (Fig. 2)。症例 10 でも同様の結果であった。なお, elastase

の測定は喜多らの方法⁶⁾によった。

III. 考 察

慢性下気道感染症における EM 長期化学療法は呼吸器感染症における日常臨床に広く普及し、その効果を発揮し、慢性下気道感染症患者の QOL を改善したといえる⁵⁾。しかし、EM 長期化学療法が有効でない症例に対してははまだ確実な治療法がないのが実状である。

EM 長期化学療法の有効性に関する検討としてまず、我々は EM 長期化学療法開始前に PaCO_2 が上昇している例ではその効果が少ないことを指摘し、EM 長期化学療法の早期開始を強調した⁶⁾。次に、我々は、EM 無効例に対して CAM が有効であることを報告した⁷⁾。

今回、さらに EM 長期化学療法が非有効の慢性下気道感染症 10 例に対し CAM の臨床効果を検討したところ 7 例に有効であり EM 非有効例に対する CAM の有効性を再確認した。すなわち、CAM に変更後 PaO_2 が有意に改善し、喀痰の性状や量の改善が 8 例に、QOL の面でも 7 例に改善がみられた。さらに EM 投与時に比較して CAM に変更後は他の抗菌薬の併用回数が減少し、患者の病態が安定したことを示唆している。

しかし、CAM 無効例が存在した。これらの症例を

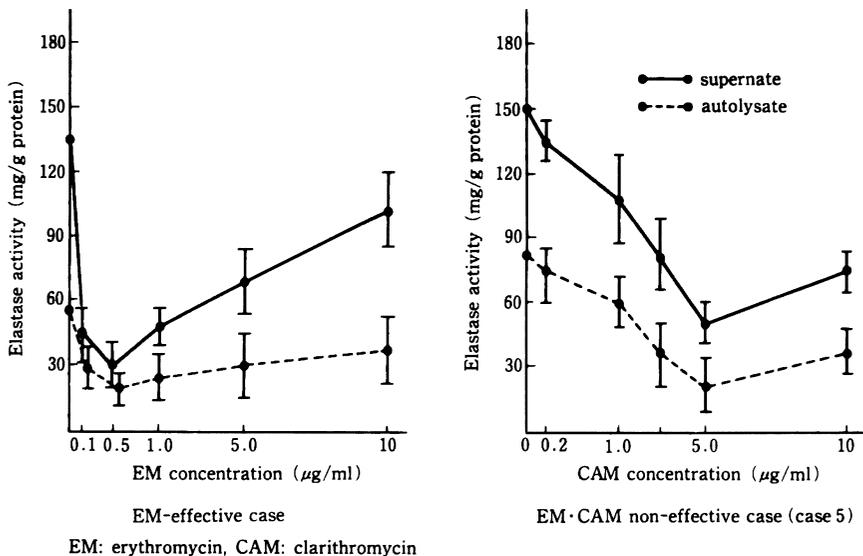


Fig. 2. Change in the elastase activity of supernate and autolysate of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from erythromycin (EM) effective case and EM · clarithromycin (CAM) non-effective case (case 5) in relation to concentrations of EM · CAM.

検討してみると、体内動態ではCAM 200 mg 経口投与後の気管支鏡下探痰中濃度は3.13 µg/mlとCAMの病巣への移行は良好であった。また、*H. influenzae* 検出例に対しては各種抗菌薬のMICを測定したが、感受性からみてあまり特殊性はなく、CAMが無効であることについてその原因を特定できなかった。

我々はEMの作用機序の1つとして*P. aeruginosa*が産生するelastaseなどの菌体外毒素をEMが抑制することを報告した⁶⁾が、さらにEM無効CAM有効例から分離した*P. aeruginosa*に対しては、EMはその菌体外毒素の産生を抑制せずCAMが抑制することを見出した⁷⁾。しかし、今回のEM無効・CAM無効の*P. aeruginosa*については低濃度のCAMではelastase産生を抑制できないことがわかった。このことからマクロライドの細菌に対する作用と臨床効果とが相関する可能性が示唆され、今後の慢性下気道感染症の治療においてマクロライド剤の選択に関する細菌学的検討を行うことで、難治性慢性下気道感染症の治療学をさらに進歩できる可能性があると考えられた。

なお、本論文の要旨は第41回日本化学療法学会総会(1993年6月東京)において報告した。

文 献

- 1) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症におけるErythromycin長期化学療法の検討—第一報 Amoxicillinとの対比—. 感染症誌 60: 37~44, 1986
- 2) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症におけるErythromycin長期化学療法の検討—第二報 *Pseudomonas* 感染例も含めて—. 感染症誌 60: 45~50, 1986
- 3) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許栄弘, 木村 仁, 杉山幸比呂: びまん性汎細気管支炎

に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績—. 日胸疾会誌 25: 632~643, 1987

- 4) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 前田光一, 竹内章治, 浜田 薫, 国松幹和, 増谷喬之, 佐野麗子, 喜多英二, 櫻葉周三, 成田亘啓: 慢性下気道感染症に対するErythromycin長期治療の検討—第3報 投与期間3年以上の症例を中心に—. 感染症誌 66: 561~567, 1992
- 5) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 前田光一, 竹内章治, 浜田 薫, 国松幹和, 増谷喬之, 佐野麗子, 喜多英二, 櫻葉周三, 成田亘啓: 難治性緑膿菌性慢性下気道感染症に対するErythromycin (EM) 長期治療の検討—Quality of lifeからの観点も含めて—. Chemotherapy 40: 647~653, 1992
- 6) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 古西 満, 前田光一, 竹内章治, 浜田 薫, 国松幹和, 今井照彦, 佐々木義明, 櫻葉周三, 成田亘啓: 慢性下気道感染症に対するErythromycin長期化学療法の検討—第5報 7年以上の経過を観察しえた症例について—. 感染症誌 66: 1390~1395, 1992
- 7) 三笠桂一, 澤木政好, 喜多英二, 古西 満, 前田光一, 浜田 薫, 竹内章治, 増谷喬之, 佐野麗子, 国松幹和, 櫻葉周三, 成田亘啓: 慢性下気道感染症におけるErythromycin長期化学療法の検討—第4報 EM無効例に対するClarithromycinの有効性について—. 感染症誌 66: 1097~1104, 1992
- 8) Kita E, Sawaki M, Oku D, Hamuro A, Mikasa K, Konishi M, Emoto M, Takeuchi S, Narita N, Kashiba S: Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by Erythromycin J. Antimicrob. Chemother., 27: 273~284, 1991
- 9) 澤木政好, 三笠桂一: 慢性下気道感染症におけるエリスロマイシン長期投与法. 化学療法の領域 6: 257~265, 1990

Therapeutic effect of long-term chemotherapy with clarithromycin in erythromycin-ineffective patients with chronic lower airway infections

Keiichi Mikasa, Masayoshi Sawaki, Eiji Kita¹⁾
Mitsuru Konishi, Kouichi Maeda, Kaoru Hamada,
Shoji Takeuchi, Masahiro Sakamoto, Masayuki Tsujimoto,
Mikikazu Kunimatsu, Shuzo Kashiba
and Nobuhiro Narita

Internal Medicine II, Nara Medical University, Nara, Japan

¹⁾Bacteriology, Nara Medical University

The Present authors previously reported the clinical efficacy of long-term chemotherapy with erythromycin (EM) in patients with chronic lower airway infections. Efficacy occurred in about 80% while the remaining 20% of patients failed to show improved clinical symptoms or arterial blood gas findings; furthermore, these patients did not respond to β -lactum antibiotics or new quinolones, and their Quality of life (QOL) failed to improve. In the present study, we investigated the usefulness of long-term chemotherapy with clarithromycin (CAM) in erythromycin-ineffective patients with chronic lower airway infections. This report presents the results obtained. The subjects were 10 patients with chronic lower airway infections that were not responsive to long-term chemotherapy with erythromycin. They consisted of 2 men and 8 women, 30 to 76 years of age, with diffuse panbronchitis (5 cases), bronchiectasis (4 cases) and chronic bronchitis (one case). The causative organisms were *Pseudomonas aeruginosa* in 8 cases and *Haemophilus influenzae* in 2 cases. Each patient had received EM at daily doses of 200–1,200mg for 24–108 months. CAM was administered at daily doses of 200–400mg for 13–23 months, and therapeutic efficacy was investigated. Our clinical results can be summarized as follows: 1) Seven of 10 patients showed improvement of PaO₂ and sputum amount, and amelioration of QOL; 2) After switchover from EM to CAM, the administration times of other antibacterial agents concomitantly used were decreased, 3) CAM at lower concentrations could not adequately inhibit elastase produced by *P. aeruginosa* isolated from non-responders to both EM and CAM. In summary, the above findings suggest the usefulness of long-term CAM chemotherapy in erythromycin-ineffective patients with chronic lower airway infections.